

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

THIS PAGE BLANK (USPTO)



(19)

(11) Publication number:

Generated Document.

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(21) Application number: 06309644

(51) Int'l. Cl.: C07J 17/00 B01J 31/02

(22) Application date: 18.11.94

(30) Priority:

(43) Date of application publication: 13.08.96

(84) Designated contracting states:

(71) Applicant: NEOS CO LTD

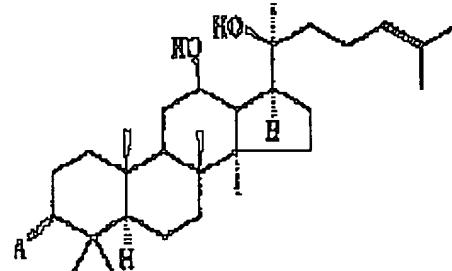
(72) Inventor: AEBA KEIZO
OKAWA NAOSHI
OGAWA NORIYUKI
GOTO TOMOHIRO

(74) Representative:

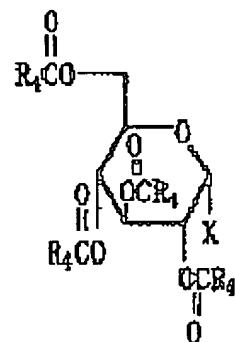
(54) PRODUCTION OF
GINSENOside RH2

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain ginsenoside Rh2 useful as raw material for a medicine such as a carcinostatic agent and a perfume by oxidizing a specific terpene with a carbonyl compound, acetylating, reducing, reacting the resultant substance with a halogenated saccharide and further treating an alkali metal alkoxide.

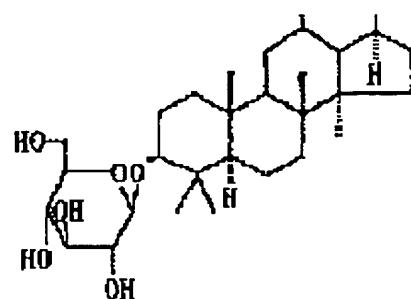


CONSTITUTION: A terpene of formula I (A is 3α -OH or 3β -OH) is oxidized with a carbonyl compound of the formula R_2COR_3 (R_2 and R_3 are each a 2-10C alkyl or alkylaryl) in the presence of an Al trialkoxide of the formula $Al(OR_1)_3$ (R_1 is a 1-10C alkyl) to give 3-keto-betulafolienetriol. Then 3-keto-betulafolienetriol is acetylated, reduced to give 12-acetyl-protopanaxadiol, which is reacted with an α -glucopyranosyl halide tetraalkylate, treated with an alkali metal alkoxide in an alcohol and a protecting group is removed to give the objective ginsenoside Rh2 of formula III.



COPYRIGHT: (C)1996,JPO





(2)

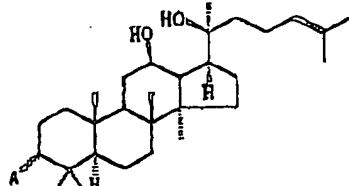
特開平8-208688

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 第一工程として、一般式(1)：

【化1】



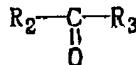
(1)

(式中、Aは、3 α -OH、または3 β -OHを示す。)で表されるテルペンを、芳香族系溶媒中、一般式(2)：A1 (OR₁)：

(2)

(式中、R₁は、炭素数1～10の直鎖、又は分岐鎖を有するアルキル基を示す。)で表されるアルミニウムトリアルコキシドの存在下、一般式(3)：

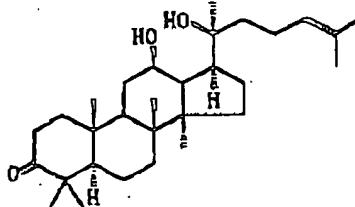
【化2】



(3)

(式中、R₂、R₃は、炭素数2～10の直鎖、又は分岐鎖を有するアルキル基、シクロアルキル基、アルキルアリール基を示し、R₂とR₃は、同時に同じであっても異なっていてもよい。またR₂とR₃は、カルボニル基と環を構成する要素であってよい。)で表されるカルボニル化合物を用いて、酸化して、式(4)：

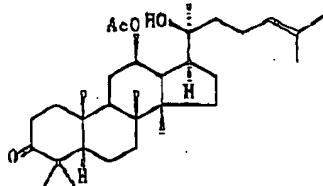
【化3】



(4)

で表される3-ケト-ペツラフォリエントリオールを得る。第二工程として、第一工程で得た式(4)の3-ケト-ペツラフォリエントリオールを、ピリジン中、無水酢酸と反応させて、式(5)：

【化4】

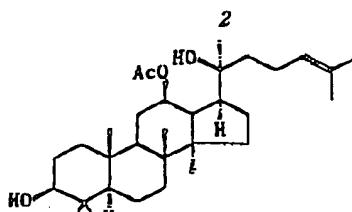


(5)

で表される12-アセチル-3-ケト-ペツラフォリエントリオールを得る。第三工程として、第二工程で得た式(5)の12-アセチル-3-ケト-ペツラフォリエントリオールを含水テトラヒドロフラン中、水素化ホウ素ナトリウムで還元して、式(6)：

【化5】

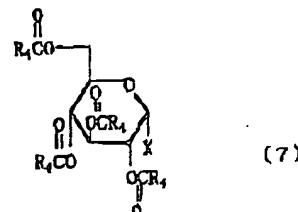
(2)



(6)

で表される12-アセチル-プロトバナクサジオールを得る。第四工程として、第三工程で得た式(6)の12-アセチル-プロトバナクサジオールを、非プロトン系溶媒中、銀酸化物、又は銀塩の存在下、一般式(7)：

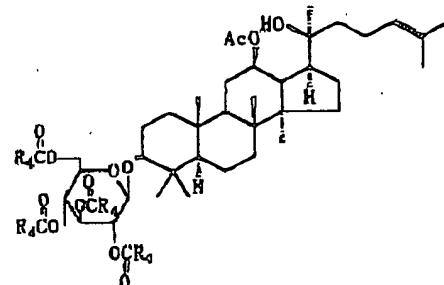
【化6】



(7)

(式中、R₄は、炭素数2～10の直鎖、又は分岐鎖を有するアルキル基を示す。XはC1、B₁又はIを示す。)で表される α -グルコビラノシリハライドテトラアルキレートと反応させ、一般式(8)：

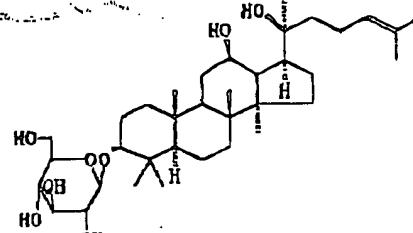
【化7】



(8)

(式中、R₄は、一般式(7)で示されるR₄と同じ。)で表される12-アセチル-ジンセノサイドR_{h2}-テトラアルキレートを得る。第五工程として、第四工程で得た式(8)の12-アセチル-ジンセノサイドR_{h2}-テトラアルキレートをアルコール中、アルカリ金属アルコキシドで処理することを特徴とする、式(9)で表されるジンセノサイドR_{h2}を得る製造方法。

【化8】



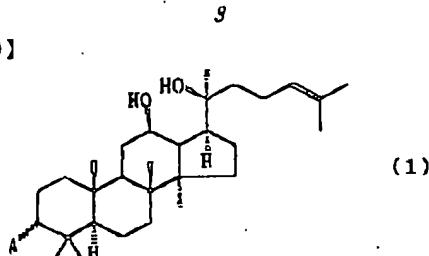
(9)

50 【請求項2】 一般式(1)：

(3)

特開平8-208688

【化9】



(1)

(式中、Aは、 3α -OH、又は、 3β -OHを示す。)で表されるテルペンを、一般式(2)：

A1 (OR_1)： (2)

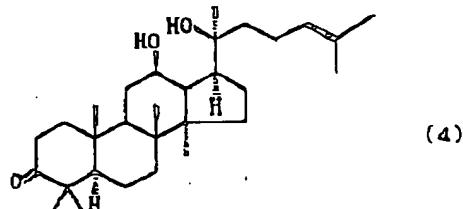
(式中、 R_1 は、炭素数1～10の直鎖、又は分岐鎖を有するアルキル基を示す。)で表されるアルミニウムトリアルコキシドの存在下、一般式(3)：

【化10】



(式中、 R_1 、 R_2 は、炭素数2～10の直鎖、又は分岐鎖を有するアルキル基、シクロアルキル基、アルキルアリール基を示し、 R_1 と R_2 は同時に同じであっても異なっていてもよい。また、 R_1 と R_2 は、カルボニル基と環を構成する要素であってよい。)で表されるカルボニル化合物を用いて、酸化して、式(4)：

【化11】

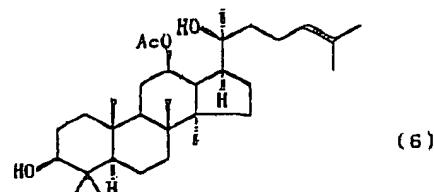


(4)

で表される3-ケト-ペツラフォリエントリオールを得る製造方法。

【請求項3】 式(6)：

【化12】

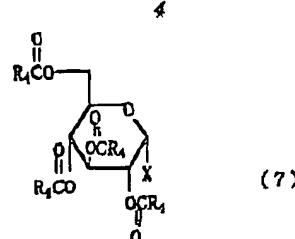


(6)

で表される12-アセチル-プロトバナクサジオールを、非プロトン系溶媒中、銀塗化物、又は銀塩の存在下、一般式(7)：

【化13】

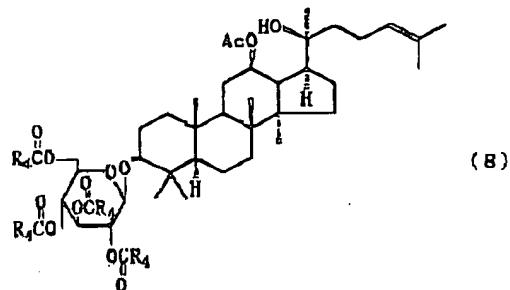
(3)



(7)

(式中、 R_1 は、炭素数2～10の直鎖、又は分岐鎖を有するアルキル基を示す。Xは、C1、B1又はIを示す。)で表される α -グルコピラノシリハライドテトラアルキレートと反応させ、一般式(8)：

【化14】



(8)

(式中、 R_1 は、一般式(7)で示されるR₁と同じ。)で表される12-アセチル-ジンセノサイドR_{h1}-テトラアルキレートを得る製造方法。

【発明の詳細な説明】

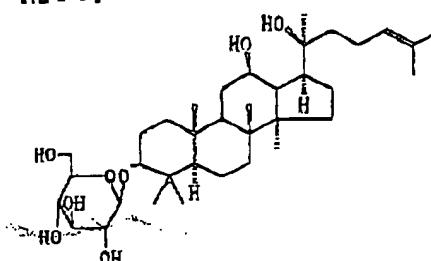
【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、ジンセノサイドR_{h1}の製造法、及び中間体である3-ケト-ペツラフォリエントリオール、及び12-アセチル-ジンセノサイドR_{h1}-テトラアルキレートの製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】オタネニンジンを蒸して得られる紅参中には特有成分として、式(9)で表さ

【化15】



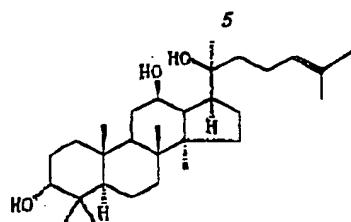
(9)

れるジンセノサイドR_{h1}が含まれている。これには優れた抗腫瘍活性が認められており、制癌剤をはじめとする医薬品、香粧品原料として有効である。このジンセノサイドR_{h1}を関連テルペン化合物から合成する方法としては、式(1a)

【化16】

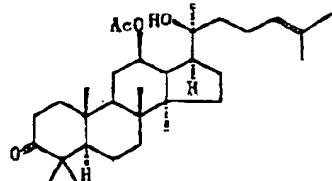
(4)

特開平8-208688



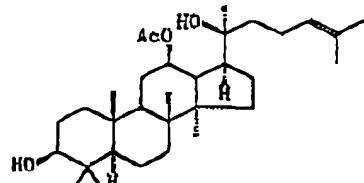
(1a)

6



(5)

*【化18】

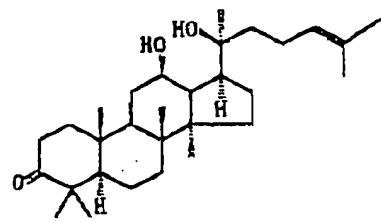


(6)

【化19】



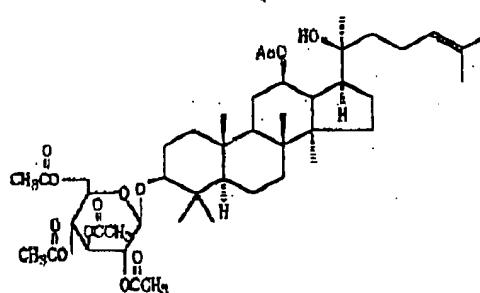
【化20】



(4)

20

*



(10)

【0004】この方法では、第1段階において、ペツラフォリエントリオールの2ヶ所の2級水酸基の一方のみを酸化する必要があるが、酸化剤としてクロム酸を用いており、おり、この酸化剤では充分位置選択性が出ないため、両方の水酸基とも酸化された副生成物が多量に生成するという問題がある。さらに6価のクロムは、高い毒性を持つので、作業の安全上、なるべく使用は避けたい。

【0005】また、第3段階のアルコール中、水素化ホウ素ナトリウムによる還元反応においては、12位のアセチル基が脱落した成績体が副成するという問題点がある。

【0006】さらに、糖を導入する第4段階においては、糖導入反応にα-グルコピラノシルプロマイドテトラアセテートを用いているので、この糖等価体の2'位の保護基であるアセチル基が反応に関与した成績体であるオルトエステルが副成するという問題点があり、これらの問題点は、トータル収率を低下させる原因となっている。

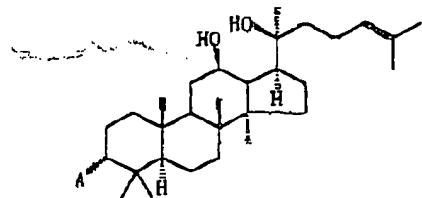
【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、前述した従来技術にない、安全に、又収率よくジンセノサイドRh₂を製造する方法を提供する。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、このような問題点に鑑みて鋭意研究を重ねた結果、一般式(1)：

【化21】



(1)

で表されるテルペンを原料として、下記に示す各工程のように、各段階で副生成物を抑制できる反応試薬、反応条件を適用することにより、従来にない高いトータル収率で、式(9)で表されるジンセノサイドRh₂を製造

(5)

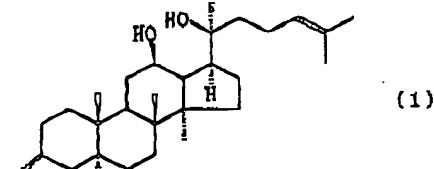
特開平8-208688

7

する方法を見い出し、本発明を完成した。

【0009】すなわち、本発明は、第一工程として、一般式(1)：

【化22】



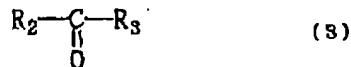
(1)

(式中、Aは、3 α -OH、または3 β -OHを示す。)で表されるテルベンを、芳香族系溶媒中、一般式(2)：

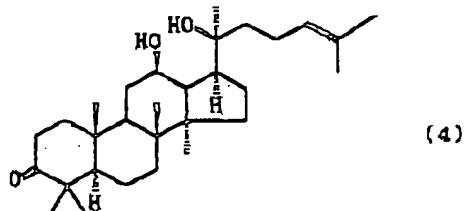
A1 (OR)：

(式中、R₁は、炭素数1～10の直鎖、又は分岐鎖を有するアルキル基を示す。)で表されるアルミニウムトリアルコキシドの存在下、一般式(3)：

【化23】

(式中、R₂、R₃は、炭素数2～10の直鎖、又は分岐鎖を有するアルキル基、シクロアルキル基、アルキルアリール基を示し、R₂とR₃は、同時に同じであっても異なっていてもよい。またR₂とR₃は、カルボニル基と環を構成する要素であってよい。)で表されるカルボニル化合物を用いて、酸化して、式(4)：

【化24】

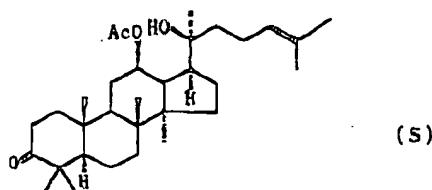


(4)

で表される3-ケト-ペツラフォリエントリオールを得る。

【0010】第二工程として、第一工程で得た式(4)の3-ケト-ペツラフォリエントリオールを、ピリジン中、無水酢酸と反応させて、式(5)：

【化25】



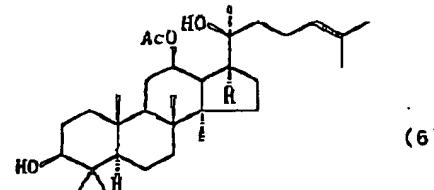
(5)

で表される12-アセチル-3-ケト-ペツラフォリエントリオールを得る。

8

【0011】第三工程として、第二工程で得た式(5)の12-アセチル-3-ケト-ペツラフォリエントリオールを含水テトラヒドロフラン中、水素化ホウ素ナトリウムで還元して、式(6)：

【化26】

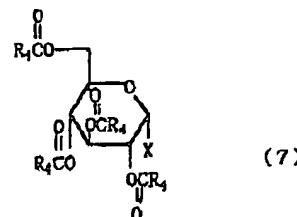


(6)

で表される12-アセチル-プロトバナクサジオールを得る。

【0012】第四工程として、第三工程で得た式(6)の12-アセチル-プロトバナクサジオールを、非プロトン系溶媒中、銀化合物の存在下、一般式(7)：

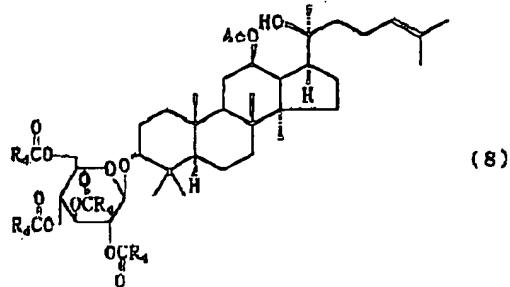
【化27】



(7)

(式中、R₄は、炭素数2～10の直鎖、又は分岐鎖を有するアルキル基を示す。Xは、C1、B₁又はIを示す。)で表される α -ケルコピラノシルハライドトラアルキレートと反応させ、一般式(8)：

【化28】



(8)

40 (式中、R₄は、一般式(7)で示したR₄と同じ。)で表される12-アセチルジンセノサイドR₄-テトラアルキレートを得る。【0013】第五工程として、第四工程で得た式(8)の12-アセチルジンセノサイドR₄-テトラアルキレートをアルコール中、アルカリ金属アルコキシドで処理することを特徴とする、式(9)で表されるジンセノサイドR₄を得る製造方法である。

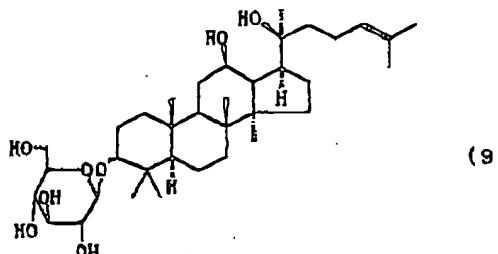
【化29】

(8)

特開平8-208688

g

10

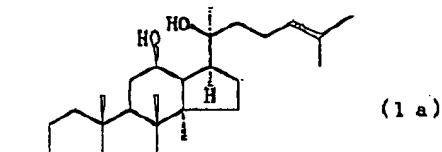


【0014】以下に、順を追って各工程を説明する。

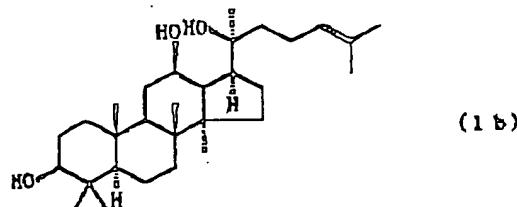
(A) 第一工程で使用される原料であるテルペンとしては、シラカバの葉部等に含有される式 (1a) で示されるベツラフォリエントリオール、または、オタネニンジン等に含有される式 (1b) で示されるプロトバナクサジオールが挙げられる。

【0015】

【化30】



【化31】



【0016】なお、出発物質である式 (1a) の化合物の製法は、生薬、Vol. 18, P. 27 (1964) に、また、式 (1b) の化合物の製法は、Chem. Pharm. Bull., Vol. 20, P. 1212 (1972) に記載されている。

【0017】該工程は、芳香族系溶媒中で行われ、該芳香族溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、等が挙げられる。

【0018】一般式 (2) で表されるアルミニウムトリアルコキシドのR₁は、炭素数1~10の直鎖、又は分岐鎖を有するアルキル基を示す。例を挙げると、アルミニウムトリイソプロポキシド、アルミニウムトリ-1-ブトキシド等が挙げられる。

【0019】また、一般式 (3) で表されるカルボニル化合物のR₂、R₃は、炭素数2~10の直鎖、又は分岐鎖を有してもよいアルキル基、シクロアルキル基、アルキルアリール基を示し、R₂とR₃は、同時に同じであつてもよい。また、R₂とR₃は、カルボニル基と環を構成する要素であつてもよい。例示すると、3-ペントノン、2, 4-ジメチル-3-ペントノン、ベンゾフェノ

ン、2-メチルシクロヘキサン、2, 6-ジメチルシクロヘキサン、9-ヘプタデカノン等を挙げることができる。就中、3-ペントノン、ベンゾフェノンが好ましい。

【0020】反応温度は、80~150℃、好ましくは120~130℃である。この反応は、通常80%以上の収率で行うことができ、12位まで酸化された成綱体の収率及び、原料回収率は、通常各々10%以下である。これらの生成物、及び回収された原料は、ヘキサン、ベンゼン、エーテル、メタノール等の混合溶媒を用いて展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより相互分離できる。

【0021】(B) 第二工程においては、第一工程で得られた式 (4) で示される3-ケトベツラフォリエントリオールと無水酢酸を、ピリジン中、室温~70℃、好ましくは50~60℃で反応させ、式 (5) で示される12-アセチル-3-ケト-ベツラフォリエントリオールを得る工程である。この反応は、通常定量的に行うことができる。

【0022】(C) 第三工程は、第二工程で得た式 (5) の12-アセチル-3-ケト-ベツラフォリエントリオールを含水テトラヒドロフラン中、水素化ホウ酸ナトリウムで還元する工程であり、テトラヒドロフランの含水率は、1~50%が好ましい。この反応は、通常90%以上の収率で行うことができる。

【0023】(D) 第四工程は、非プロトン系溶媒中で行われ、非プロトン系溶媒としては、例えば、ジエチルエーテル、塩化メチレン等を挙げることができる。

【0024】使用する銀塗化物、又は銀塩としては、例えば、塗化銀、炭酸銀、サリチル酸銀等を挙げることができる。

【0025】一般式 (7) で表される α -グルコビラノシルハライドテトラアルキレートの式中のR₄は、炭素数2~10の直鎖、又は分岐鎖を有するアルキル基を示す。具体的に例示すると、プロピル基、ブチル基、イソブロピル基、1-ブチル基等を挙げることができる。

【0026】Xは、C₁、Br、又はIを示す。該工程は、一般に室温で行われる。

【0027】またこの反応の系中に乾燥剤として、例えば硫酸カルシウム、硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、モレキュラーシーブ等を添加してもよい。この反応は、通常85%以上の収率で行うことができる。

(7)

特開平8-208688

11

【0028】また、反応粗成物は、ヘキサン、ベンゼン、エーテル、メタノール等の混合溶媒で展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィー、及び、水、メタノール等の混合溶媒で展開する、ODS（オクタデシル基を付加させたシリカゲル）等を用いた逆相カラムクロマトグラフィーを併用することにより、精製することができる。

【0029】(E) 第五工程は、アルコール溶媒中、式(8)の12-アセチル-ジンセノサイドR_h-テトラアルキレートとアルカリ金属アルコラートを、室温～70℃で反応させる工程である。溶媒のアルコールとしては、例えば、メタノール、エタノール等を挙げることができる。

【0030】アルカリ金属アルコキシドとしては、例えば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム-*t*-ブロトキシド等を挙げることができる。この反応は、通常定量的に行うことができる。

【0031】

＊【実施例】次に実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。

実施例1

a) 第一工程

恒化カルシウム管で防温下、式(1a)のベツラフォリエントリオール(30.0mg, 65.4μmol)、3-ベンタノン(28.0mg, 3.25mmol)のトルエン(4ml)溶液を還流しながら、アルミニウムトリイソプロポキシド(26.6mg, 13.0μmol)のトルエン(1ml)溶液を1時間かけて滴下し、引き続ぎ1時間還流した。放冷後反応溶液にエーテルを加え、シリカゲルを用いてろ過し、ろ液を留去した。得られた反応混合物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、26.8mgの式(4)の3-ケト-ベツラフォリエントリオールを得た。収率は、8.9%。選択率9.9%。融点198～199℃。NMRとIRのデータを表. 1に示した。

【0032】

【表1】

(表. 1)

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.60(3H, s, CH₃-C=C), 1.66(3H, s, CH₃-C=O),
2.3-2.55(2H, m, -CH₂-C=O),
3.59(1H, dd, J=5, 10Hz, -CH-OH), 5.12(1H, t, 7Hz, -CH=C)

IR(CHCl₃) ν_{max}: 3604, 3352, 1700cm⁻¹

【0033】b) 第二工程

上記で得た3-ケト-ベツラフォリエントリオール(30.0mg, 0.654mmol)のビリジン(3ml)溶液に、無水酢酸(3.00g, 29.4mmol)を加え、60℃で5時間攪拌した。放冷後反応溶液に5%酢酸水溶液を加え、エーテルで抽出、5%炭酸水素ナトリウム水溶液を留去して、

※※、食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥後、留去して、30.8. 3mgの式(5)の12-アセチル-3-ケト-ベツラフォリエントリオールを得た。収率は、9.4%であった。NMRとIRのデータを表. 2に示した。

【0034】

【表2】

(表. 2)

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.60(3H, s, CH₃-C=C), 1.65(3H, s, CH₃-C=O),
2.02(3H, s, AcO-), 2.3-2.5(2H, m, -CH₂-C=O),
4.67(1H, dd, J=5, 10Hz, -CH-OAc), 5.10(1H, t, 7Hz, -CH=C)

IR(CHCl₃) ν_{max}: 3636, 1740, 1700, 1234cm⁻¹

【0035】c) 第三工程

上記で得た12-アセチル-3-ケト-ベツラフォリエントリオール(22.7. 3mg, 0.454mmol)のテトラヒドロフラン(4.75ml)溶液に水(0.25ml)、水素化ホウ素ナトリウム(NaBH₄) (8.6mg, 0.23mmol)を加え、室温で2時間攪拌した。放冷後反応溶液に水を加え、エーテルで抽出、食塩水で洗浄、硫酸マグネ

シウムで乾燥後、留去した。得られた反応混合物は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、20.5. 9mgの式(6)の12-アセチル-ブロトバナクサジオールを得た。収率は、9.0%であった。NMRとIRのデータを表. 3に示した。

【0036】

【表3】

(表. 3)

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.60(3H, s, CH₃-C=C), 1.65(3H, s, CH₃-C=O),
2.01(3H, s, AcO-), 3.15(1H, dd, J=5, 11Hz, -CH-OH),
4.63(1H, dd, J=5, 10Hz, -CH-OAc), 5.10(1H, t, 7Hz, -CH=C)

IR(CHCl₃) ν_{max}: 3616, 3636, 1740, 1234cm⁻¹

(9)

特開平8-208688

15

率95%。引き続き工程2~5も実施例1と同様に行つたところ、各々相当する収率で進行した。

【0048】

【発明の効果】本発明の方法により、従来にない高いトータル収率で、式(1a)で表されるシラカンバ含有テ

16

ルペン、ペツラフオリエントリオール、又は式(1b)で表されるオタネニンジン等に含まれるサボニンのサボゲニン、プロトバナクサジオール等を原料として、式(9)で表されるジンセノサイドR h₂を製造することができる。

フロントページの続き

(72)発明者 後藤 智啓

滋賀県甲賀郡甲西町大池町1番1 株式会
社ネオス内

THIS PAGE BLANK (USPTO)